

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrLAZCLUZE®

comprimés de lazertinib

lazertinib (sous forme de mésylate de lazertinib) à 80 mg et 240 mg, voie orale

Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

Janssen Inc*.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de l'autorisation initiale :
6 mars 2025

Numéro de contrôle : 285014

Marques de commerce utilisées sous licence.

* une compagnie Johnson & Johnson

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.	
---	--

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....	4
1 Indications.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 Contre-indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	8
7 Mises en garde et précautions.....	9
Appareil cardiovasculaire.....	9
Conduite et utilisation de machines.....	10
Surveillance et examens de laboratoire	10
Fonction visuelle	10
Santé reproductive.....	10
Appareil respiratoire.....	11
Appareil cutané.....	11
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants et adolescents.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 Effets indésirables	12

8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	15
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
9	Interactions médicamenteuses.....	16
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.2	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	19
10	Pharmacologie clinique.....	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique	19
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	21
12	Particularités de manipulation du produit	21
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		22
13	Renseignements pharmaceutiques.....	22
14	Études cliniques	23
14.1	Études cliniques par indication.....	23
	Traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions dans l'exon 19 ou mutations de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR	23
15	Microbiologie	27
16	Toxicologie non clinique	27
Renseignements destinés aux patient-e-s		30

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

- LAZCLUZE® (lazertinib) est indiqué en association avec de l'amivantamab dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique avec délétions dans l'exon 19 ou mutations de substitution L858R dans l'exon 21 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Lors de l'utilisation de LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab, consulter la monographie de l'amivantamab pour en savoir plus sur ce médicament.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est requis en fonction de l'âge. Les résultats des études cliniques semblent indiquer que l'utilisation de LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité. Des différences ont été observées dans les analyses de sous-groupes en ce qui concerne l'efficacité chez les patients âgés; cependant, aucune analyse statistique formelle de l'efficacité n'a été prévue dans les analyses de sous-groupes en fonction de l'âge, et l'interprétation de ces différences n'est pas concluante (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 Contre-indications

LAZCLUZE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- Pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex., pneumopathie inflammatoire), y compris des cas mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Avant l'instauration d'un traitement par LAZCLUZE, le statut mutationnel positif de l'EGFR doit avoir été établi à l'aide d'une méthode validée.
- LAZCLUZE est utilisé en association avec de l'amivantamab. La dose recommandée d'amivantamab est de 1 050 mg (pour un poids corporel < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour un poids corporel ≥ 80 kg), administrée par perfusion intraveineuse (i.v.) en cycles de 28 jours,

à raison d'une fois par semaine les 4 premières semaines (avec la dose fractionnée les jours 1 et 2), puis une fois toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. Se reporter à la monographie de l'amivantamab pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les considérations posologiques associées à ce médicament.

- Une anticoagulothérapie prophylactique est recommandée pendant les 4 premiers mois de traitement par LAZCLUZE + amivantamab (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de LAZCLUZE est de 240 mg une fois par jour, par voie orale, en association avec de l'amivantamab jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement. Il est recommandé d'administrer LAZCLUZE à n'importe quel moment avant l'administration de l'amivantamab lorsque les deux médicaments sont administrés le même jour.

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables associés à LAZCLUZE sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Réductions recommandées de la dose de LAZCLUZE en cas d'effets indésirables

Réduction de la dose	Posologie recommandée
Dose initiale	240 mg une fois par jour
1 ^{re} réduction de dose	160 mg une fois par jour
2 ^e réduction de dose	80 mg une fois par jour
3 ^e réduction de dose	Arrêter le traitement par LAZCLUZE

Les modifications posologiques liées à certains effets indésirables sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 – Modifications posologiques recommandées pour LAZCLUZE et l'amivantamab en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité [†]	Modification de la dose
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) / pneumopathie inflammatoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Tous les grades	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par LAZCLUZE et amivantamab si on soupçonne une PID ou une pneumopathie inflammatoire. • Arrêter définitivement le traitement par LAZCLUZE et amivantamab en cas de PID ou de pneumopathie inflammatoire confirmée.
Thromboembolie veineuse (TEV) (voir 7 MISES EN GARDE ET	Grade 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par LAZCLUZE et amivantamab.

Effet indésirable	Sévérité [†]	Modification de la dose
<p>PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Administrer une anticoagulothérapie selon la situation clinique. • Après l'instauration d'une anticoagulothérapie, le traitement par LAZCLUZE et amivantamab peut être repris à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé.
	<p>Grade 4 ou réaction récurrente de grade 2 ou 3 malgré une anticoagulothérapie à un niveau thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par LAZCLUZE et arrêter définitivement le traitement par amivantamab. • Administrer une anticoagulothérapie selon la situation clinique. • Après l'instauration de l'anticoagulothérapie, le traitement par LAZCLUZE peut être repris à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé.
<p>Réactions cutanées et unguéales (y compris dermatite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)</p>	<p>Grade 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S'il n'y a pas d'amélioration après 2 semaines de soins de soutien, réduire la dose d'amivantamab et poursuivre le traitement par LAZCLUZE. • Réévaluer toutes les 2 semaines; en l'absence d'amélioration, réduire la dose de LAZCLUZE jusqu'à ce que la réaction indésirable s'atténue pour atteindre un grade ≤ 1 (Tableau 1).
	<p>Grade 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par LAZCLUZE et amivantamab jusqu'à ce que la réaction indésirable s'atténue pour atteindre un grade ≤ 2. • Reprendre le traitement par LAZCLUZE à la même dose ou envisager une réduction de la dose. Reprendre le traitement par amivantamab à une dose réduite. • S'il n'y a pas d'amélioration dans les 2 semaines suivantes,

Effet indésirable	Sévérité [†]	Modification de la dose
		arrêter définitivement le traitement par LAZCLUZE et amivantamab.
	Grade 4 (y compris les affections cutanées bulleuses, vésicantes ou exfoliatives de formes sévères)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par amivantamab. • Suspendre le traitement par LAZCLUZE jusqu'à ce que la réaction indésirable s'atténue pour atteindre un grade ≤ 2 ou la situation initiale. • Reprendre le traitement par LAZCLUZE à la même dose ou envisager une réduction de la dose.
Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Tous les grades	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par LAZCLUZE.
Autres effets indésirables (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3 et 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par LAZCLUZE et amivantamab jusqu'à ce que la réaction indésirable s'atténue pour atteindre un grade ≤ 1 ou la situation initiale. • Reprendre un ou les deux médicaments à une dose réduite ou seulement le traitement par LAZCLUZE. • Envisager d'arrêter définitivement le traitement par LAZCLUZE et amivantamab si le rétablissement ne se produit pas dans les 4 semaines. • Arrêter définitivement le traitement par LAZCLUZE et amivantamab en cas de récurrence d'une réaction de grade 4.

[†] La sévérité a été établie selon la version 5.0 des critères CTCAE.

Se reporter à la monographie de l'amivantamab pour obtenir des renseignements sur les modifications de la dose de ce médicament en cas de réaction liée à la perfusion.

4.4 Administration

Ce produit médicamenteux s'administre par voie orale. Avaler les comprimés entiers avec ou sans

aliments. Ne pas écraser, couper ou mâcher les comprimés. Si des vomissements surviennent à n'importe quel moment après la prise de LAZCLUZE, expliquer au patient qu'il doit prendre la dose suivante au moment normalement prévu pour la prochaine dose.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de LAZCLUZE n'est pas prise, elle peut être administrée dans les 12 heures suivantes. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment prévu de l'administration de la dose, **ne pas** administrer la dose qui n'a pas été prise et administrer la dose suivante selon le calendrier posologique habituel.

5 Surdose

La dose maximale tolérée de LAZCLUZE n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 320 mg une fois par jour ont été administrées.

Il n'existe aucun antidote spécifique connu en cas de surdose de LAZCLUZE. Le cas échéant, arrêter le traitement par LAZCLUZE et prendre des mesures générales de soutien. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé à 80 mg ou 240 mg de lazertinib (sous forme de mésylate de lazertinib)	<p><u>Comprimés pelliculés de LAZCLUZE à 80 mg :</u> croscarmellose sodique, monocaprylocaprate de glycérol de type I, silice colloïdale hydrophobe, copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de macrogol (PEG), stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.</p> <p><u>Comprimés pelliculés de LAZCLUZE à 240 mg :</u> oxyde de fer noir, croscarmellose sodique, monocaprylocaprate de glycérol de type I, silice colloïdale hydrophobe, copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de macrogol (PEG), stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane.</p>

Comprimés de LAZCLUZE à 80 mg

Chaque comprimé contient 80 mg de lazertinib (sous forme de mésylate monohydraté).
Comprimé pelliculé ovale jaune avec l'inscription « LZ » gravée d'un côté et « 80 » de l'autre.
Les comprimés de LAZCLUZE à 80 mg sont présentés en flacons HDPE de 60 comprimés.

Comprimés de LAZCLUZE à 240 mg

Chaque comprimé contient 240 mg de lazertinib (sous forme de mésylate monohydraté).
Comprimé pelliculé ovale violet rougeâtre avec l'inscription « LZ » gravée d'un côté et « 240 » de l'autre. Les comprimés de LAZCLUZE à 240 mg sont présentés en flacons HDPE de 30 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Appareil cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche et cardiomyopathie

Chez 3,4 % des patients traités par LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab et pour lesquels la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) initiale avait été évaluée, des cas de réduction de plus de 10 % de la FEVG et de chute de cette valeur sous la limite inférieure de la normale sont survenus. Des cas de cardiomyopathie (définis comme une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance cardiaque congestive, un œdème pulmonaire, une diminution de la fraction d'éjection ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche) ont été signalés chez un total de 7,4 % des patients traités par LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab.

Les données des études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les modifications de la contractilité cardiaque et LAZCLUZE, cependant, la possibilité d'un tel lien ne peut être complètement écartée. Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque ou des conditions pouvant altérer la FEVG, il faut envisager une surveillance de la fonction cardiaque comprenant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement. Chez ceux qui présentent des signes/symptômes cardiaques pertinents durant le traitement, une surveillance de la fonction cardiaque comprenant une évaluation de la FEVG, doit être considérée. Il faut envisager l'arrêt du traitement par LAZCLUZE dans les cas où apparaît une insuffisance cardiaque congestive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP), dont certains cas mortels, ont été signalés chez des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les cas de TEV sont survenus principalement au cours des quatre premiers mois de traitement.

Une anticoagulothérapie prophylactique est recommandée pendant les quatre premiers mois de traitement afin de prévenir les TEV. Une anticoagulothérapie prophylactique de plus de quatre mois peut être envisagée selon les facteurs de risque de chaque patient. L'utilisation d'anticoagulants doit être conforme aux lignes directrices cliniques; l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K n'est pas recommandée.

Surveiller l'apparition des signes et des symptômes de TEV. Traiter les cas de TEV avec des anticoagulants selon la situation clinique. Suspendre le traitement par LAZCLUZE et arrêter définitivement le traitement par amivantamab chez les patients qui présentent une TEV de grade 4 ou des TEV récurrentes de grade 2 ou 3 malgré l'administration de doses thérapeutiques d'anticoagulants. Administrer une anticoagulothérapie selon la situation clinique. Après l'instauration de l'anticoagulothérapie, le traitement par LAZCLUZE peut être repris à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de LAZCLUZE sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si les patients présentent des problèmes visuels, des étourdissements ou d'autres symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que ces effets se soient dissipés.

Surveillance et examens de laboratoire

Les taux d'électrolytes (calcium, potassium et magnésium) doivent être mesurés avant l'instauration du traitement par LAZCLUZE et surveillés périodiquement pendant ce traitement, particulièrement chez les patients présentant des risques d'anomalies électrolytiques. L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de LAZCLUZE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque ou des conditions pouvant altérer la FEVG, il faut envisager une surveillance de la fonction cardiaque comprenant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement. Chez ceux qui présentent des signes/symptômes cardiaques pertinents durant le traitement, une surveillance de la fonction cardiaque comprenant une évaluation de la FEVG, doit être considérée.

Fonction visuelle

Des cas de kératite sont survenus chez des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab. Adresser rapidement les patients présentant une aggravation des symptômes oculaires à un ophtalmologiste et expliquer aux patients qu'ils doivent arrêter d'utiliser des lentilles de contact jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Suspendre le traitement par LAZCLUZE, en réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité des symptômes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive

• Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de LAZCLUZE sur la fertilité humaine. Les résultats d'études réalisées chez des animaux ont montré que LAZCLUZE avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

• Contraception

Aviser les patientes en mesure de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par LAZCLUZE et au cours des 3 semaines qui suivent la prise de la dernière dose. Aviser les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en mesure de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace (p. ex., un condom) et de

ne pas donner ou conserver du sperme pendant le traitement par LAZCLUZE et au cours des 3 semaines qui suivent la prise de la dernière dose (voir [7.1.1 Grossesse](#)). La durée recommandée de la contraception pourrait devoir être prolongée en cas d'administration concomitante d'amivantamab. Se reporter à la monographie de l'amivantamab pour obtenir des renseignements additionnels.

Appareil respiratoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et de pneumopathie inflammatoire, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients recevant LAZCLUZE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller les patients pour déceler les symptômes évoquant une PID ou une pneumopathie inflammatoire (p. ex., dyspnée, toux, fièvre). Si de tels symptômes apparaissent, interrompre le traitement par LAZCLUZE en attendant l'examen de ces symptômes. Évaluer la PID soupçonnée et, au besoin, instaurer un traitement approprié. Arrêter le traitement par LAZCLUZE chez les patients qui présentent une PID confirmée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Appareil cutané

Des réactions cutanées et unguéales peuvent survenir lors du traitement par LAZCLUZE.

Des éruptions cutanées (y compris des cas de dermatite acnéiforme), un syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une approche prophylactique contre les éruptions cutanées doit être envisagée. L'administration d'antibiotiques oraux peut être envisagée durant les 8 premières semaines de traitement. Demander aux patients de limiter l'exposition au soleil pendant le traitement par LAZCLUZE et pendant les 2 mois qui suivent la fin de ce traitement. Il est conseillé de porter des vêtements protecteurs et d'appliquer un écran solaire. L'utilisation quotidienne d'une crème émolliente sans alcool est recommandée pendant toute la durée du traitement par LAZCLUZE, et ce, dès le Jour 1 du traitement. En cas de réactions cutanées ou unguéales, commencer à utiliser des corticostéroïdes topiques de même que des antibiotiques topiques ou oraux. Pour les réactions de grade 3, administrer des stéroïdes oraux et envisager une consultation chez un dermatologue. Adresser rapidement le patient à un dermatologue s'il présente une éruption cutanée sévère ou si l'aspect ou la distribution de cette éruption est atypique, ou encore si l'éruption ne s'est pas améliorée au bout de 2 semaines. Suspendre le traitement par LAZCLUZE et amivantamab, en réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité des symptômes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du lazertinib chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction (réduction de la survie des embryons et des fœtus et diminutions du poids fœtal) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Compte tenu de son mode d'action et des données obtenues chez l'animal, le lazertinib pourrait causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. LAZCLUZE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices du traitement pour la femme l'emportent sur les risques pour le fœtus. S'assurer que les femmes en mesure de procréer ne sont pas enceintes avant de commencer un traitement LAZCLUZE.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le lazertinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain ou affectent la production de lait. Étant donné que le risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant les 3 semaines qui suivent la dernière dose de LAZCLUZE.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LAZCLUZE chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données cliniques concernant le lazertinib sont limitées chez les patients de 75 ans ou plus. Les patients âgés (≥ 65 ans) ont signalé plus d'effets indésirables de grade 4 et de grade 5 que les patients de moins de 65 ans (21 % vs 7 %). L'incidence des effets indésirables graves était de 62 % chez les patients de 65 ans ou plus et de 38 % chez les patients de moins de 65 ans. Bien que les taux d'interruption du traitement et de réduction de dose soient semblables, les taux d'effets indésirables entraînant l'abandon du traitement étaient plus élevés chez les patients de 65 ans ou plus par comparaison aux patients de moins de 65 ans (47 % vs 25 %).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés chez au moins 20 % des patients qui recevaient LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab comprenaient le périonyxis, les réactions liées à la perfusion (spécifiques à l'amivantamab), les éruptions cutanées, l'hypoalbuminémie (spécifique à l'amivantamab), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'œdème périphérique, la constipation, la diarrhée, la dermatite acnéiforme, la stomatite, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, la COVID-19, la diminution de l'appétit, le prurit, l'anémie, les nausées et l'hypocalcémie.

La survenue d'effets indésirables a donné lieu à l'interruption du traitement par LAZCLUZE chez 71 % des patients. Les effets indésirables nécessitant l'interruption du traitement par LAZCLUZE survenus chez au moins 5 % des patients comprenaient les éruptions cutanées, le périonyxis, la COVID-19, la dermatite acnéiforme, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase et l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase.

La survenue d'effets indésirables a donné lieu à une réduction de la dose de LAZCLUZE chez 42 % des patients. Les effets indésirables nécessitant une réduction de dose chez au moins 5 % des patients comprenaient le périonyxis, les éruptions cutanées et la dermatite acnéiforme.

Des effets indésirables ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par LAZCLUZE chez 20 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par LAZCLUZE chez au moins 1 % des patients étaient la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, la pneumonie et l'embolie pulmonaire.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 49 % des patients qui recevaient LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab

comprenaient l'embolie pulmonaire (6,2 %), la pneumonie (4,0 %), la thrombose veineuse profonde (2,9 %), la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire (2,9 %), la COVID-19 (2,4 %), les réactions liées à la perfusion (2,1 %; spécifiques à l'amivantamab), les réactions cutanées (2,1 %) et l'épanchement pleural (2,1 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 7 % des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab, notamment le décès sans autre précision (1,2 %); le sepsis et l'insuffisance respiratoire (1 % chacun); la pneumonie, l'infarctus du myocarde et la mort subite (0,7 % chacun); l'infarctus cérébral, l'embolie pulmonaire (EP) et l'infection à COVID-19 (0,5 % chacun); la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'arrêt cardiopulmonaire (0,2 % chacun).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous reflètent l'exposition à LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab chez 421 patients de l'étude MARIPOSA; ces patients étaient atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique n'ayant jamais été traité auparavant et présentaient des tumeurs porteuses d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR. Les patients de l'étude MARIPOSA ont reçu LAZCLUZE à 240 mg par voie orale une fois par jour et l'amivantamab par voie intraveineuse à raison de 1 050 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. Les patients du groupe osimertinib ont reçu l'osimertinib à 80 mg une fois par jour. La durée médiane du traitement était de 18,5 mois (intervalle : 0,2 à 31,4 mois) dans le groupe traité par l'association LAZCLUZE + amivantamab et de 18,0 mois (intervalle : 0,2 à 32,7 mois) dans le groupe traité par l'osimertinib.

Parmi les 421 patients ayant reçu LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab, 83,6 % ont été exposés à LAZCLUZE pendant 6 mois ou plus et 73,2 %, pendant plus d'un an. Pour plus de détails sur la population de l'étude, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Le Tableau 4 résume les effets indésirables (≥ 10 %) signalés dans l'étude MARIPOSA.

Tableau 4 – Effets indésirables (≥ 10 %) signalés durant le traitement de première intention de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR lors de l'étude MARIPOSA

Classification par système et organe Effet indésirable	LAZCLUZE + amivantamab n = 421		Osimertinib n = 428	
	Tous grades (%)	Grade 3 et 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 et 4 (%)
Affections oculaires				
Infections, irritations et inflammations oculaires ^a	15	0,5	4	0
Affections gastro-intestinales				

	LAZCLUZE + amivantamab n = 421		Osimertinib n = 428	
Classification par système et organe Effet indésirable	Tous grades (%)	Grade 3 et 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 et 4 (%)
Stomatite ^b	43	2	26	0,5
Constipation	29	0	13	0
Diarrhée	29	2	44	0,7
Nausées	21	1	14	0,2
Vomissements	12	0,5	5	0
Hémorroïdes	10	0,2	2	0,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^c	47	3	9	0
Fatigue ^d	32	4	20	2
Pyrexie	12	0	9	0
Infections et infestations				
Périonyxis	68	11	28	0,5
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Réaction liée à la perfusion ^e	63	6	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	24	1	18	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	17	0,5	7	0
Douleur aux extrémités	15	0,2	5	0
Myalgie	13	0,7	4	0
Dorsalgie	11	0,2	11	0
Affections du système nerveux				
Paresthésie ^f	34	2	10	0,2
Céphalée	13	0,2	13	0
Étourdissements	12	0	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	88	26	47	0,7
Peau sèche ^h	26	1	20	0,5
Prurit	24	0,5	17	0,2
Affections vasculaires				
Thromboembolie veineuse ⁱ	36	11	8	3

- a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, conjonctivite, épisclérite, prurit oculaire, conjonctivite non infectieuse, hyperémie oculaire
- b Incluant chéilite angulaire, ulcère aphteux, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite
- c Incluant œdème de l'œil, œdème de la paupière, œdème du visage, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement du visage
- d Incluant asthénie, fatigue
- e Effets indésirables spécifiques à l'amivantamab
- f Incluant dysesthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie périphérique sensorimotrice, neuropathie motrice périphérique, polyneuropathie
- g Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, folliculite, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, lésion cutanée
- h Incluant peau sèche, eczéma, eczéma craquelé, fissures cutanées, xérodermie, xérose
- i Incluant thrombose de la veine axillaire, thrombose veineuse profonde, embolie, embolie veineuse, thrombose de la veine jugulaire, thrombose de la veine porte, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, thrombose du sinus caverneux, thrombose dans le sinus sagittal supérieur, thrombose, thrombose de la veine cave, thrombose veineuse, thrombose veineuse dans un membre

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables d'importance clinique survenus chez moins de 10 % des patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab comprennent les suivants :

Affections oculaires : sécheresse oculaire (9 %), vision trouble (3 %), kératite (3 %), trichomégalie (1 %), baisse de l'acuité visuelle (1 %); altération visuelle (1 %), affections oculaires (1 %) et croissance des cils (1 %) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#))

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie (7 %)

Affections gastro-intestinales : saignement gingival (5 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie (5 %)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : toxicité unguéale (8 %, y compris ongle incarné, trouble unguéal, infection unguéale, toxicité unguéale, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse); syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (6 %); ulcère cutané (5 %); alopecie (4 %); urticaire (1 %) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#))

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie (5 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis (8 %), pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire (3 %) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#))

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le Tableau 5 résume les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire lors de l'étude MARIPOSA.

Tableau 5 – Sélection d'anomalies dans les analyses biomédicales (≥ 20 %) qui se sont aggravées par rapport au début de l'étude chez les patients traités en première intention pour un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation de type délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR lors de l'étude MARIPOSA⁺

Anomalies dans les analyses biomédicales	LAZCLUZE + amivantamab n = 421		Osimertinib n = 428	
	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)
Données biochimiques				
Diminution de l'albumine	89	8	22	< 1
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	65	7	29	3
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	52	4	36	2
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	45	0,5	15	0,5
Diminution du taux de calcium	41	1	27	1

Anomalies dans les analyses biomédicales	LAZCLUZE + amivantamab n = 421		Osimertinib n = 428	
	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)
(corrigé)				
Augmentation du taux de gamma glutamyltransférase	39	3	24	2
Diminution du taux de sodium	38	7	35	5
Diminution du taux de potassium	30	5	16	1,2
Augmentation du taux de créatinine	26	1	35	1
Diminution du taux de magnésium	25	0,7	10	0,2
Augmentation du taux de magnésium	12	3	20	5
Données hématologiques				
Diminution de la numération plaquettaire	52	1	57	1
Diminution du taux d'hémoglobine	47	4	56	2
Diminution du nombre de globules blancs	38	1	66	1
Diminution du nombre de neutrophiles	15	1	33	1

* Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages est le nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le traitement pour l'analyse de laboratoire en question.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le lazertinib est principalement métabolisé par la conjugaison du glutathion, soit par voie enzymatique par l'intermédiaire de la glutathion S-transférase (GST) ou par voie non enzymatique, ainsi que par le CYP3A4. Des études cliniques et des modèles pharmacocinétiques physiologiques montrent que des inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'exposition au lazertinib. Le lazertinib est un inhibiteur du CYP3A4 et peut augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés en concomitance et le risque de toxicité liée à cette exposition. Le lazertinib étant un inhibiteur de la protéine de transport BCRP (pour *Breast Cancer Resistance Protein*), il peut augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP administrés en concomitance et accroître le risque de toxicité liée à cette exposition.

9.2 Interactions médicament-médicament

Effet d'autres médicaments sur LAZCLUZE

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de 240 mg de lazertinib et de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) a diminué l'exposition plasmatique au lazertinib. Les rapports des moyennes géométriques du lazertinib (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' ASC_{0-120h} étaient respectivement de 0,28 (0,23 à 0,34) et de 0,17 (0,14 à 0,19), lorsque le lazertinib était administré en

concomitance avec la rifampicine, comparativement au lazertinib seul. D'après l'analyse d'un modèle pharmacocinétique physiologique, aucune diminution d'importance clinique de l'exposition au lazertinib n'est attendue lorsque LAZCLUZE est administré en concomitance avec des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A4. D'après des simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique, l'administration concomitante de lazertinib et d'un inducteur modéré du CYP3A4, l'éfavirenz (600 mg une fois par jour), devrait entraîner une diminution d'environ 50 % de l'ASC. Il faut éviter l'administration concomitante de LAZCLUZE avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de 160 mg de lazertinib avec de l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a augmenté l'exposition plasmatique au lazertinib. Les rapports des moyennes géométriques du lazertinib (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' ASC_{0-120h} étaient respectivement de 1,19 (1,08 à 1,30) et de 1,46 (1,39 à 1,53), lorsque le lazertinib était administré en concomitance avec l'itraconazole, comparativement au lazertinib seul.

Les effets de la coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et du lazertinib à la dose recommandée de 240 mg n'ont pas été évalués. Les effets des inhibiteurs modérés du CYP3A4 sur l'exposition au lazertinib n'ont pas non plus été évalués. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque LAZCLUZE est utilisé avec des inhibiteurs du CYP3A4. Cependant, une surveillance étroite des effets indésirables liés à LAZCLUZE est recommandée en cas de coadministration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

Antiacides

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique rétrospective provenant d'une étude de population de patients semblent indiquer l'absence de variation d'importance clinique quant à l'exposition plasmatique au lazertinib lorsque celui-ci était administré en concomitance avec des antiacides. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque LAZCLUZE est utilisé avec des antiacides.

Effet de LAZCLUZE sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

L'administration concomitante de midazolam (un substrat du CYP3A4) et de 160 mg de lazertinib a augmenté l'exposition plasmatique au midazolam de moins de 50 %. Les rapports des moyennes géométriques du midazolam (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' $ASC_{0-dernière}$ étaient respectivement de 1,39 (1,23 à 1,58) et de 1,47 (1,34 à 1,60), lorsque le midazolam était administré en concomitance avec le lazertinib, comparativement au midazolam seul. Le lazertinib est un inhibiteur de l'enzyme CYP3A4. Lors de l'administration de substrats sensibles du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite, surveiller la survenue d'effets indésirables, car l'exposition plasmatique accrue aux substrats du CYP3A4 administrés en concomitance avec le lazertinib peut augmenter le risque de toxicité liée à cette exposition.

Substrat de la BCRP

L'exposition plasmatique à la rosuvastatine a presque doublé après l'administration concomitante de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) et de 160 mg de lazertinib. Les rapports des moyennes géométriques de la rosuvastatine (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' $ASC_{0-dernière}$ étaient respectivement de 2,24 (1,82 à 2,76) et de 2,02 (1,70 à 2,40), lorsque la rosuvastatine était administrée en concomitance avec le lazertinib, comparativement à la rosuvastatine seule. Le lazertinib est un inhibiteur de la protéine de transport BCRP. Lors de l'administration de substrats sensibles de la BCRP à marge thérapeutique étroite, surveiller la

survenue d'effets indésirables puisque l'exposition plasmatique accrue aux substrats de la BCRP administrés en concomitance avec le lazertinib peut augmenter le risque de toxicité liée à cette exposition.

Substrat de l'OCT1

L'administration concomitante de metformine (un substrat du transporteur de cations organiques OCT1 [pour *Organic Cation Transporter 1*]) et de 160 mg de lazertinib n'a pas augmenté l'exposition plasmatique à la metformine. Les rapports des moyennes géométriques de la metformine (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' $ASC_{0-dernière}$ étaient respectivement de 0,81 (0,72 à 0,91) et de 0,94 (0,83 à 1,06), lorsque la metformine était administrée en concomitance avec le lazertinib, comparativement à la metformine seule. Le lazertinib n'est pas un inhibiteur du transporteur de l'OCT1.

Les données *in vitro* semblent indiquer que le lazertinib pourrait inhiber l'isoenzyme du système uridine diphosphate-glucuronyltransférase UGT1A1; cependant, compte tenu de l'absence d'effet sur les taux indirects de bilirubine observée dans les études cliniques et les analyses de modèles pharmacocinétiques physiologiques, il ne devrait pas y avoir d'interaction d'importance clinique.

La sélection des médicaments énumérés dans le Tableau 6 découle des études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs du CYP3A4	EC Modèle pharmacocinétique physiologique	L'administration concomitante de 240 mg de lazertinib et de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) ou d'éfavirenz (un inducteur modéré du CYP3A4) a diminué l'exposition plasmatique au lazertinib.	Éviter l'administration concomitante de LAZCLUZE avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4.
Substrats du CYP3A4 (p. ex., midazolam)	EC	L'administration concomitante de midazolam (un substrat du CYP3A4) et de 160 mg de lazertinib a augmenté l'exposition plasmatique au midazolam de moins de 50 %.	Utiliser avec prudence et surveiller la survenue d'effets indésirables.
Substrat de la BCRP (p. ex., rosuvastatine)	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) et de 160 mg de lazertinib a multiplié approximativement par 2 l'exposition plasmatique à la rosuvastatine.	Utiliser avec prudence et surveiller la survenue d'effets indésirables.

Légende : EC = étude clinique

Aucune étude officielle sur les interactions médicament- plante médicinale n'a été menée avec LAZCLUZE.

9.5 Interactions médicament-aliment

LAZCLUZE peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été menée avec LAZCLUZE.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune étude officielle sur les interactions entre le médicament et les examens de laboratoire n'a été menée avec LAZCLUZE.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le lazertinib est un inhibiteur de troisième génération de la tyrosine kinase de l'EGFR. Il inhibe de façon sélective les principales mutations activatrices de l'EGFR (délétions dans l'exon 19 et mutations de substitution L858R dans l'exon 21) tout en étant moins actif contre l'EGFR de type sauvage.

10.2 Pharmacodynamie

D'après les analyses de la réponse en fonction de l'exposition servant à évaluer l'efficacité, aucune relation apparente n'a été observée entre l'exposition au lazertinib et la survie sans progression avec le schéma posologique de 240 mg une fois par jour. Une analyse similaire de la réponse en fonction de l'exposition servant à évaluer l'innocuité a permis de conclure que la survenue de cas de paresthésie et de stomatite avait tendance à augmenter avec la hausse de l'exposition au lazertinib.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude spécifique visant à analyser l'intervalle QT n'a été réalisée avec LAZCLUZE. Afin de remplacer cette étude, une analyse de la réponse en fonction de l'exposition a été réalisée à partir des données cliniques d'une étude de phase I/II. Cette analyse semble indiquer qu'il n'y a aucune relation cliniquement pertinente entre la concentration plasmatique de lazertinib et la variation de l'intervalle QTc. La limite supérieure de l'IC bilatéral à 90 % pour la variation de l'intervalle QTc à la C_{max} à l'état d'équilibre était de 5,83 ms chez les sujets qui recevaient la dose recommandée de 240 mg une fois par jour et de 7,23 ms chez ceux qui recevaient la plus forte dose clinique évaluée, soit 320 mg une fois par jour.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de LAZCLUZE allant de 20 à 320 mg une fois par jour, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de lazertinib et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) ont augmenté de façon approximativement proportionnelle à la dose. L'exposition plasmatique à l'état d'équilibre était atteinte au Jour 15 de l'administration unquotidienne de 240 mg et une accumulation de lazertinib environ 2 fois supérieure a été observée.

L'exposition plasmatique au lazertinib était comparable, que le lazertinib soit administré en association avec de l'amivantamab ou en monothérapie.

Tableau 7 – Résumé des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques du lazertinib (CV en %)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)	ASC₀₋₂₄ (ng/h/mL)	CL/F (L/h)	Vd (L)
Dose unique	434 (29,0 %)	1,99 (min.-max. : 1,98 à 4,00)	64,7 (32,8 %)	2 866,24 (34,0 %)	44,5 (29,5 %)	4 264 (43,2 %)

Absorption : Les délais médians avant d'atteindre la C_{max} de lazertinib après l'administration d'une dose unique ou de doses univoitidiennes multiples de LAZCLUZE par voie orale étaient comparables et variaient de 2 à 4 heures.

Après l'administration de 240 mg de lazertinib avec un repas riche en matières grasses (800 à 1 000 kcal, teneur en matières grasses d'environ 50 %), la C_{max} et l'ASC du lazertinib étaient comparables à la C_{max} et l'ASC du lazertinib observées à jeun, ce qui semble indiquer que le lazertinib peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution : Le lazertinib est largement distribué, avec un volume de distribution apparent moyen (coefficient de variation [CV] en %) de 4 264 L (43,2 %) après l'administration d'une dose unique de 240 mg. Le taux moyen (CV en %) de liaison du lazertinib aux protéines plasmatiques était d'environ 99,2 % (0,13 %) chez l'humain.

Métabolisme : Le lazertinib est principalement métabolisé par la conjugaison au glutathion, soit par voie enzymatique par l'intermédiaire de la glutathion S-transférase (GST) ou par voie non enzymatique, ainsi que par le CYP3A4 à un moindre degré. Les métabolites les plus abondants sont les catabolites du glutathion, qui sont considérés comme inactifs sur le plan clinique. L'exposition plasmatique au lazertinib a été influencée par le métabolisme médié par la GSTM1, ce qui a entraîné une exposition plus importante (jusqu'à 2 fois supérieure) chez les patients porteurs du génotype non nul de GSTM1. Aucune différence cliniquement significative en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité n'a été observée en fonction du génotype GSTM1 chez les patients recevant LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab.

Élimination : La clairance apparente moyenne (CV en %) et la demi-vie d'élimination terminale (CV en %) du lazertinib à la dose de 240 mg étaient respectivement de 44,5 L/h (29,5 %) et de 64,7 heures (32,8 %).

Excrétion : Après l'administration d'une dose orale unique de lazertinib radiomarqué, environ 86 % de la dose a été récupérée dans les fèces (< 5 % sous forme inchangée) et 4 % dans l'urine (< 0,2 % sous forme inchangée).

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents (< 18 ans) : La pharmacocinétique du lazertinib n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du lazertinib en fonction de l'âge.

Sexe, poids corporel, origine ethnique : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du lazertinib en fonction du sexe, du poids corporel, de l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique : D'après les résultats d'une étude de pharmacologie clinique, une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de lazertinib. D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou LSN $<$ bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou modérée ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirubine totale $\leq 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT). Les données sont limitées ou inexistantes pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (n = 2). Étant donné que le métabolisme hépatique par le CYP3A4 est l'une des principales voies d'élimination, une surveillance étroite des effets indésirables est nécessaire.

On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT).

Insuffisance rénale : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée dont le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) est compris entre 15 et 89 mL/min. Les données sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (TFGe de 15 à 29 mL/min) sont limitées. On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (TFGe < 15 mL/min).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

12 Particularités de manipulation du produit

Sans objet.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune / nom usuel :

mésylate de lazertinib

Nom chimique :

N-{5-[(4-{4-[(Diméthylamino)méthyl]-3-phényl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-pyrimidinyl]amino]-4-méthoxy-2-(4-morpholinyl)phényl}acrylamide méthanesulfonate hydraté (1:1:1)

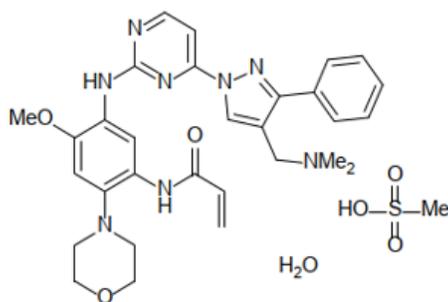
Formule moléculaire :

C₃₀H₃₄N₈O₃·CH₄O₃S·H₂O

Masse moléculaire :

Le poids moléculaire du sel de mésylate de lazertinib monohydraté est de 668,77 (554,66 + 96,10 + 18,02) grammes/mole; le poids moléculaire de la base libre est de 554,66 grammes/mole (JNJ-73841937-AAA).

Structure :



$pK_{a1} = 2,5$ (fraction alcaline de l'oxazine)

$pK_{a2} = 8,2$ (fraction alcaline de l'amine)

Propriétés physicochimiques :

Le lazertinib (sous forme de mésylate de lazertinib monohydraté) est soluble à un pH de moins de 3,9 et pratiquement insoluble à un pH de 3,9 ou plus dans des milieux aqueux.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions dans l'exon 19 ou mutations de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 8 – Description de l'étude MARIPOSA menée chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui étaient porteurs de délétions dans l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
MARIPOSA 73841937N SC3003	Étude multicentrique de phase III randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association amivantamab + lazertinib (groupe A) à l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib en monothérapie (groupe B) et à l'efficacité et l'innocuité du lazertinib en monothérapie (groupe C), comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avec mutation de l'EGFR.	Groupe LAZCLUZE + amivantamab : <ul style="list-style-type: none">LAZCLUZE (240 mg par voie orale, une fois par jour)perfusion i.v. d'amivantamab (1 050 mg pour un poids corporel < 80 kg et 1 400 mg pour un poids corporel ≥ 80 kg, par voie i.v.), une fois par semaine pendant les 4 premières semaines (dose fractionnée aux Jours 1 et 2 du Cycle 1) et une fois toutes les 2 semaines par la suite Groupe osimertinib : <ul style="list-style-type: none">osimertinib (80 mg par voie orale, une fois par jour) Groupe LAZCLUZE : <ul style="list-style-type: none">lazertinib (240 mg par voie orale, une fois par jour)	Groupe LAZCLUZE + amivantamab : n = 429 Groupe osimertinib : n = 429 Groupe LAZCLUZE : n = 216

L'étude MARIPOSA est une étude multicentrique de phase III, randomisée et contrôlée par traitement actif, évaluant l'efficacité et l'innocuité de LAZCLUZE (lazertinib) en association avec de l'amivantamab, comparativement à de l'osimertinib en monothérapie, comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR pour lequel il n'existe aucun traitement curatif. Les échantillons des patients devaient présenter l'une des deux mutations fréquentes de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21), détectées par des tests effectués au niveau local.

Au total, 1 074 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:2:1 pour recevoir soit un traitement sans insu par LAZCLUZE en association avec de l'amivantamab, soit un traitement à double insu par de l'osimertinib en monothérapie, soit un traitement par LAZCLUZE en monothérapie (schéma non approuvé pour le CPNPC) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée en fonction du type de mutation EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21), de l'origine ethnique (asiatique ou non) et des antécédents de métastases cérébrales (oui ou non). L'évaluation de l'efficacité reposait sur la comparaison entre le groupe LAZCLUZE + amivantamab et le groupe osimertinib.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian des patients des groupes LAZCLUZE + amivantamab était de 64 ans (tranche : 25 à 88 ans); l'âge médian des patients du groupe osimertinib était de 63 ans (tranche : 28 à 88 ans). Dans le groupe LAZCLUZE + amivantamab, 45 % des patients avaient au moins 65 ans, 64 % étaient des femmes, 58 % étaient asiatiques et 38 % étaient blancs. Dans le groupe osimertinib, 45 % des patients avaient au moins 65 ans, 59 % étaient des femmes, 59 % étaient asiatiques et 38 % étaient blancs. Dans le groupe LAZCLUZE + amivantamab, l'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) au début de l'étude était de 0 (33 %) ou de 1 (67 %); 70 % des patients n'avaient jamais fumé; 41 % avaient déjà présenté des métastases cérébrales et 97 % présentaient un cancer de stade IV au moment de la sélection. Dans le groupe osimertinib, l'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (35 %) ou de 1 (65 %), 69 % des patients n'avaient jamais fumé, 40 % avaient déjà présenté des métastases cérébrales et 97 % présentaient un cancer de stade IV au moment de la sélection. En ce qui concerne le statut mutationnel de l'EGFR, dans 60 % des cas, il s'agissait de délétions dans l'exon 19 et dans 40 % des cas, de mutations de substitution L858R dans l'exon 21, et ce, dans les deux groupes de traitement.

Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude MARIPOSA était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de progression objective de la maladie ou de décès, si celui-ci survenait avant, selon une évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII) utilisant les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les principaux paramètres secondaires étaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR).

Le traitement par LAZCLUZE + amivantamab a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP établie par l'ECII, de même qu'une réduction de 30 % du risque de progression de la maladie comparativement au traitement par osimertinib (HR = 0,70 [IC à 95 % : 0,58 à 0,85], $p = 0,0002$). La SSP médiane correspondante était de 23,7 mois (IC à 95 % : 19,12 à 27,66) pour le groupe recevant LAZCLUZE + amivantamab et de 16,6 mois (IC à 95 % : 14,78 à 18,46) pour le groupe osimertinib.

Bien que le TRO ait été comparable entre les groupes, la DR médiane chez les répondeurs confirmés était plus longue avec le traitement par LAZCLUZE + amivantamab (25,8 vs 16,7 mois).

Le Tableau 9 et la Figure 1 résument les résultats clés relatifs à l'efficacité du traitement par LAZCLUZE + amivantamab.

Tableau 9 – Résultats de l'étude MARIPOSA sur le plan de l'efficacité selon l'ECII

	LAZCLUZE + amivantamab (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre d'événements	192	252
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,7 (19,12 à 27,66)	16,6 (14,78 à 18,46)
HR (IC à 95 %); valeur <i>p</i>	0,70 (0,58 à 0,85); <i>p</i> = 0,0002	
Taux de réponse objective (TRO)^{a,b}		
TRO % (IC à 95 %)	78 % (71,4 %; 82,1 %)	73 % (69,0 % à 77,5 %)
Réponse complète	5,4 %	3,5 %
Réponse partielle	73,0 %	69,9 %
Durée de la réponse (DR)^{a,c}		
Médiane (IC à 95 %), mois	25,8 (20,14 à NE)	16,7 (14,75 à 18,53)

ECII – évaluation centrale indépendante à l'insu; IC – intervalle de confiance

^a ECII selon les critères RECIST, v.1.1

^b Réponses confirmées dans la population en ITT

^c Chez les répondeurs confirmés

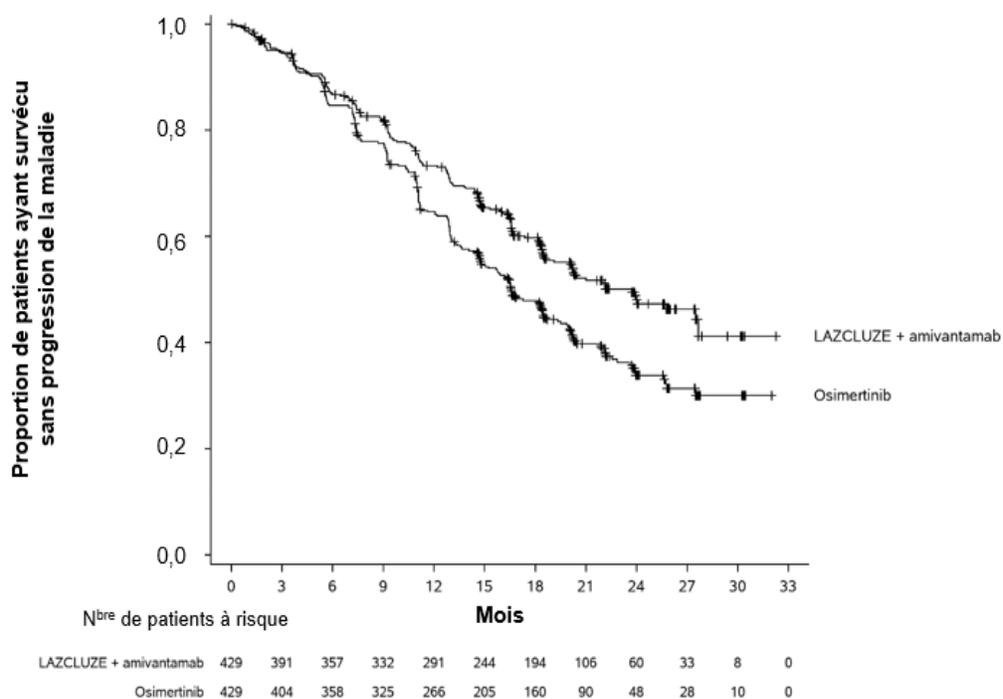


Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients atteints d'un CPNPC jamais traité auparavant, selon l'ECII

Les résultats relatifs à la SG étaient incomplets au moment de cette analyse, avec environ 65 % des décès prédéterminés pour l'analyse finale signalés. Aucune tendance délétère n'a été observée dans la population totale d'analyse.

Les résultats des analyses exploratoires prédéfinies du TRO et de la DR dans le système nerveux central (SNC) selon l'ECII dans le sous-groupe de patients qui présentaient des lésions intracrâniennes mesurables au début de l'étude et qui ont reçu l'association LAZCLUZE + amivantamab ont démontré un TRO intracrânienne semblable à celui du groupe témoin. Conformément au protocole, tous les patients de l'étude MARIPOSA ont eu une série d'IRM cérébrales visant à évaluer la réponse intracrânienne et sa durée. Les résultats sont résumés au Tableau 10.

Tableau 10 – TRO intracrânienne selon l'ECII chez les sujets présentant des lésions intracrâniennes mesurables au départ

	LAZCLUZE + amivantamab (n = 180)	Osimertinib (n = 187)
Évaluation de la réponse tumorale intracrânienne		
Nombre de répondeurs confirmés	122	129
TRO intracrânienne (RC + RP), % (IC à 95 %)	67,8 (60,4 à 74,5)	69,0 (61,8 à 75,5)
Réponse complète, %	55,0	52,4

Analyses de sous-groupes

Les résultats des analyses de sous-groupes pour ce qui est de la SSP étaient généralement uniformes dans les sous-groupes prédéfinis; cependant, des différences ont été observées dans les sous-groupes de patients gériatriques. Aucune analyse statistique formelle n'a été prévue pour les analyses de sous-groupes; l'interprétation clinique de ces analyses est donc limitée (voir le Tableau 11).

Tableau 11 – Survie sans progression selon l'ECII pour des sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge dans l'étude MARIPOSA

Sous-groupes	HR (IC à 95 %)	Événements/n LAZCLUZE + amivantamab	Événements/n Osimertinib
Âge			
< 65	0,50 (0,39 à 0,65)	94/235	153/237
≥ 65	1,06 (0,80 à 1,41)	98/194	99/192
< 75	0,70 (0,57 à 0,85)	165/378	220/376
≥ 75	0,77 (0,46 à 1,30)	27/51	32/53

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicité générale

Dans des études de toxicologie générale d'une durée maximale de 13 semaines portant sur des doses orales répétées administrées à des rats et à des chiens, le lazertinib a induit une hyperplasie de multiples organes à l'examen histologique à des expositions approximativement équivalentes ou supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg. L'hyperplasie était irréversible dans le ganglion lymphatique mandibulaire dans le cadre d'une étude de 4 semaines menée chez le rat.

Dans l'étude toxicologique de 4 semaines, le lazertinib a induit chez deux chiens une toxicité cardiaque, caractérisée par des anomalies observables à l'examen histologique (dégénérescence/nécrose du myocarde et des vaisseaux, fibrose, hémorragie, thrombus, inflammation cellulaire vasculaire mixte) à 20 mg/kg (environ 4,8 fois l'ASC clinique à la dose de 240 mg chez l'humain). Un de ces chiens présentait également une augmentation du taux cardiaque de troponine I et des complexes ventriculaires prématurés. La dégénérescence du myocarde, l'inflammation vasculaire et la fibrose n'étaient plus observées après une période de récupération de 2 semaines.

Dans une étude de 4 semaines menée chez le rat, le lazertinib a induit une toxicité rénale caractérisée par une hyperplasie et une inflammation des reins observables à l'examen histologique à des doses égales ou supérieures à 25 mg/kg (environ 0,9 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg/jour d'après l'ASC), ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique et une nécrose papillaire, une dégénérescence/régénérescence tubulaire et une dilatation tubulaire observables à l'examen histologique à des valeurs d'exposition d'environ 4,4 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg/jour selon l'ASC. L'augmentation de l'azote uréique, la nécrose papillaire et la dilatation tubulaire ont montré des

signes de résorption. Dans l'étude toxicologique de 13 semaines menée chez les chiens, un animal a présenté un carcinome unilatéral à cellules tubulaires rénales à 8 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg/jour selon l'ASC). Les autres anomalies rénales observées chez les chiens comprenaient une dégénérescence/régénérescence tubulaire et un infarctus, qui ont montré des signes de résorption.

Dans une étude 4 semaines menée chez le rat, la toxicité hépatique comprenait une augmentation des cas de nécrose d'hépatocytes isolés à des doses égales ou supérieures à 75 mg/kg/jour accompagnée d'une hématopoïèse extramédullaire régénérative et d'hypertrophie des cellules de Kupffer (chez les mâles seulement à des doses \geq 50 mg/kg/jour). À des doses \geq 75 mg/kg/jour, l'hypertrophie des cellules de Kupffer et la nécrose d'hépatocytes isolés ont persisté et une vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire a été observée dans le groupe de rétablissement. Dans une étude de 13 semaines chez le rat, des augmentations du taux d'enzymes hépatiques (augmentation minimale ou légère des taux d'ASAT et d'ALAT chez les mâles à des doses \geq 12,5 mg/kg/jour et augmentation d'ASAT minimale, non reliée à la dose chez les femelles à des doses \geq 25 mg/kg/jour) ont été corrélées à des signes microscopiques d'hypertrophie/hyperplasie des cellules de Kupffer seulement à la forte dose de 50 mg/kg/jour, ce qui évoque des lésions hépatocellulaires.

Une inflammation pulmonaire et une hyperplasie des cellules alvéolaires de type II ont été observées dans une étude de 13 semaines chez des chiens mâles et femelles à des doses de 4 ou 8 mg/kg/jour. Elles sont disparues chez les mâles, mais se sont partiellement résorbées chez les femelles. Dans une étude 13 semaines chez des rats, un infiltrat minimal ou léger de macrophages dans les capillaires alvéolaires a été observé à des doses de 25 et 50 mg/kg/jour chez des animaux des deux sexes, partiellement réversible chez les mâles et complètement réversible chez les femelles.

Dans une étude de 13 semaines, des rats du groupe recevant la dose de 50 mg/kg/jour ont présenté une atrophie de la cornée, une érosion de la cornée ou un ulcère des paupières, une érosion ou un ulcère épidermiques accompagnés d'exsudat ou d'une hyperplasie, et une inflammation chronique ou active des paupières. Dans une étude de 4 semaines chez des chiens, une atrophie épithéliale de la cornée était présente chez des animaux des deux sexes à des doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour et a montré des signes de résorption.

Dans une étude de 4 semaines chez des rats, des lésions cutanées comprenant des croûtes, une alopécie, une dégénérescence des follicules pileux, une acanthose, une érosion ou un ulcère, un exsudat épidermique de surface et une inflammation cellulaire mixte ont été observés à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Une atrophie épidermique de la peau/du tissu sous-cutané était présente dans une étude de 4 semaines menée chez le chien à la dose de 20 mg/kg/jour et a montré des signes de résorption.

Dans une étude de 4 semaines chez des rats, un aplatissement ou un fusionnement des villosités dans le duodénum ont été observés à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour et ont persisté chez des femelles du groupe de rétablissement de 2 semaines. Dans des études de 4 et 13 semaines chez des chiens, une atrophie de l'épithélium œsophagien a été observée et a montré des signes de résorption. Dans une étude de 13 semaines menée chez le chien, un aplatissement ou un fusionnement accru des villosités dans le jéjunum et une érosion ou un ulcère ont été observés chez 1 femelle.

Cancérogénicité

Aucune étude animale à long terme n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du lazertinib.

Génotoxicité

Aucun signe de génotoxicité du lazertinib n'a été observé lors de tests in vitro de mutagénicité bactérienne ou d'aberration chromosomique ni lors de tests in vivo du micronoyau réalisés chez le rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez des rats (mâles et femelles), le lazertinib a entraîné une augmentation des pertes post-implantation et une diminution du nombre de fœtus vivants à 30 mg/kg/jour (un niveau de dose correspondant approximativement à l'exposition clinique chez l'humain à la dose recommandée de 240 mg).

Dans des études de toxicologie générale portant sur des doses orales répétées, le lazertinib a induit une dégénérescence tubulaire testiculaire observable à l'examen histologique, ainsi que des débris cellulaires dans la lumière des canaux, une dégénérescence/nécrose et une réduction des spermatozoïdes dans l'épididyme à des doses correspondant à environ l'équivalent de l'exposition humaine à la dose clinique. Chez les rates, une diminution des corps jaunes dans les ovaires et une atrophie de l'utérus et du vagin ont été observées (à des valeurs d'exposition environ 2 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée). Les anomalies des organes reproducteurs femelles étaient réversibles. La dégénérescence tubulaire testiculaire observée chez le rat à des valeurs d'exposition environ 4 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée n'était pas réversible après une période de récupération de 2 semaines.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, les effets indésirables à la dose de 60 mg/kg/jour comprenaient des diminutions significatives du gain pondéral maternel, du poids corporel global, de la consommation de nourriture et du poids utérin chez les femelles gravides, ce qui semble indiquer une toxicité maternelle à cette dose. Des diminutions du poids corporel des fœtus associées à une toxicité maternelle ont été observées chez le rat à la dose de 60 mg/kg/jour (dose correspondant à une exposition environ 4 fois plus élevée que l'exposition clinique chez l'humain à 240 mg).

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, le lazertinib a provoqué une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et de la consommation de nourriture entraînant un état moribond et le sacrifice prématuré des lapines). Un mauvais alignement des vertèbres caudales et une absence d'ossification de l'os hyoïde ont été observés chez le fœtus à la dose de 45 mg/kg/jour, une dose correspondant à une exposition maternelle approximativement semblable à l'exposition clinique chez l'humain à la dose de 240 mg.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rLAZCLUZE®

comprimés de lazertinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **LAZCLUZE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **LAZCLUZE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Votre cancer est traité par **LAZCLUZE** en association avec un autre médicament appelé amivantamab. Veuillez lire les Renseignements destinés aux patient·e·s pour l'amivantamab ainsi que ceux-ci.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Des cas de **pneumopathie interstitielle diffuse et de pneumopathie inflammatoire** ont été observés chez des patients prenant LAZCLUZE. Ces affections peuvent causer une inflammation et des lésions cicatricielles et permanentes dans les poumons. Elles peuvent entraîner le décès dans certains cas.

À quoi sert LAZCLUZE :

LAZCLUZE est utilisé en association avec un autre médicament contre le cancer appelé « amivantamab ». Il est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules » qui :

- s'est propagé à d'autres parties du corps ou qui ne peut pas être retiré par une intervention chirurgicale;
- présente certaines modifications (mutations) dans un gène appelé « EGFR » (récepteur du facteur de croissance épidermique). Ces modifications sont des délétions dans l'exon 19 ou des mutations de substitution dans l'exon 21 du gène EGFR.

Votre professionnel de la santé procédera à des analyses avant le début du traitement par LAZCLUZE pour vérifier la présence de ces modifications et s'assurer que le traitement vous convient.

Comment fonctionne LAZCLUZE :

LAZCLUZE agit en bloquant l'EGFR. Il peut aider à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer du poumon. Il peut également aider à réduire la taille de la tumeur.

Les ingrédients de LAZCLUZE sont :

Ingrédient médicamenteux : mésylate de lazertinib.

Ingrédients non médicamenteux : oxyde de fer noir (comprimé à 240 mg), croscarmellose sodique, monocaprylocaprate de glycérol de type I, silice colloïdale hydrophobe, macrogol (PEG),

stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge (comprimé à 240 mg), dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune (comprimé à 80 mg).

LAZCLUZE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à 80 mg et 240 mg de lazertinib (sous forme de mésylate de lazertinib)

N'utilisez pas LAZCLUZE dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au lazertinib ou à tout autre ingrédient de LAZCLUZE ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LAZCLUZE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes aux yeux;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- si vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde :

Une **kératite** peut survenir chez les patients recevant LAZCLUZE. Ce trouble oculaire (qui touche les yeux) est caractérisé par l'inflammation de la partie colorée de l'œil. Si vous avez des problèmes oculaires et que ceux-ci s'aggravent ou si vous ressentez des douleurs aux yeux, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Il pourrait vous adresser à un spécialiste des yeux. Si vous portez des lentilles de contact et que vous présentez de nouveaux problèmes oculaires, cessez d'utiliser les lentilles de contact jusqu'à ce que votre professionnel de la santé ait examiné vos yeux.

Des **événements thromboemboliques veineux** peuvent survenir chez les patients traités par LAZCLUZE. Il s'agit de la formation d'un caillot de sang dans une veine. Ces événements sont plus susceptibles de survenir dans les quatre premiers mois du traitement. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler tout signe de caillots sanguins. Il vous donnera peut-être des médicaments pour prévenir et traiter les caillots sanguins pendant au moins les quatre premiers mois de votre traitement.

Problèmes de peau et d'ongles : Vous pourriez présenter des problèmes d'ongles, des éruptions cutanées, des démangeaisons, avoir la peau sèche ainsi que les paumes des mains ou les plantes des pieds rouges, enflées et douloureuses pendant que vous prenez LAZCLUZE. Ces réactions sont plus susceptibles de toucher les zones corporelles exposées au soleil. Pendant le traitement par LAZCLUZE et les deux mois qui suivent votre dernière dose, vous devez limiter le temps que vous passez au soleil, porter des vêtements protecteurs et appliquer un écran solaire. Envisagez également l'utilisation d'hydratants et de shampooings antipelliculaires dès la première journée du traitement et tout au long du traitement. Votre professionnel de la santé pourrait également vous donner d'autres médicaments pour aider à prévenir ou traiter ces réactions. Il pourrait aussi vous recommander de consulter un dermatologue.

Grossesse, contraception et allaitement :

Femmes :

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.

- Vous ne devez pas prendre LAZCLUZE si vous êtes enceinte, à moins que les bénéfices pour vous surpassent les risques pour votre bébé. LAZCLUZE peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé vérifiera si vous êtes enceinte avant que vous ne commenciez à prendre LAZCLUZE.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez LAZCLUZE. Utilisez une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant les trois semaines qui suivent votre dernière dose.
- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez l'être pendant votre traitement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Vous déciderez ensemble si vous devez continuer à prendre LAZCLUZE.
- N'allaitez pas pendant que vous prenez LAZCLUZE et pendant les trois semaines qui suivent votre dernière dose.

Hommes :

- Évitez de concevoir un enfant pendant que vous prenez LAZCLUZE.
- Durant le traitement par LAZCLUZE et pendant les trois semaines qui suivent votre dernière dose :
 - utilisez un condom chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une partenaire féminine;
 - ne donnez pas et ne conservez pas de sperme.

Fertilité : Les femmes qui prennent LAZCLUZE pourraient avoir plus de difficultés à devenir enceintes à l'avenir; et les hommes qui prennent LAZCLUZE pourraient avoir plus de difficultés à concevoir un enfant.

Conduite et utilisation de machines : Si vous présentez des problèmes de vision, des étourdissements, des difficultés à vous concentrer ou à réagir, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vos symptômes s'estompent.

Examens :

- Votre professionnel de la santé vous fera faire des examens de sang avant que vous ne commenciez à prendre LAZCLUZE. Il répétera ce processus régulièrement pendant le traitement. Ces examens renseigneront votre professionnel de la santé sur vos taux sanguins de potassium, de calcium et de magnésium.
- Avant de commencer à prendre LAZCLUZE, les patients qui présentent un risque de problèmes cardiaques feront d'autres examens pour vérifier leur fonction cardiaque. Pendant le traitement par LAZCLUZE, les patients qui présentent des signes de problèmes cardiaques devront peut-être aussi faire ces examens. Les résultats indiqueront au professionnel de la santé si LAZCLUZE affecte la fonction cardiaque de ces patients.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec LAZCLUZE :

- des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, appelés carbamazépine ou phénytoïne
- un médicament utilisé pour traiter la tuberculose, appelé rifampicine
- un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques (à champignons), appelé itraconazole
- un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété, appelé millepertuis commun

- un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives ou provoquer une somnolence avant une intervention chirurgicale, appelé midazolam
- un médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol, appelé rosuvastatine
- un médicament utilisé dans le traitement contre le VIH, appelé éfavirenz

Comment utiliser LAZCLUZE :

- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Prenez LAZCLUZE 1 fois par jour, avec ou sans aliments. Avalez les comprimés LAZCLUZE entiers. Ne coupez pas, n'écrasez pas et ne mâchez pas les comprimés.
- Le jour où on va aussi vous administrer l'amivantamab, prenez LAZCLUZE avant de recevoir l'amivantamab, peu importe à quel moment.
- Si vous vomissez après avoir pris LAZCLUZE, ne prenez pas une autre dose. Attendez le moment de votre prochaine dose.

Dose habituelle :

Adultes : 240 mg une fois par jour.

Votre professionnel de santé pourrait arrêter temporairement ou définitivement votre traitement ou en diminuer la dose. Cela peut se produire si vous présentez des effets secondaires.

Si vous avez besoin de prendre une dose réduite, votre professionnel de la santé vous dira combien de LAZCLUZE prendre.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LAZCLUZE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de LAZCLUZE et que

- la prise de la dose suivante est dans moins de 12 heures, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.
- la prise de la dose suivante est dans plus de 12 heures, prenez votre dose dès que vous y pensez.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de LAZCLUZE :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LAZCLUZE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- inflammation de l'œil
- saignement de nez
- saignement des gencives
- constipation
- hémorroïdes
- nausées
- vomissements
- diminution de l'appétit

- picotements, engourdissement, douleur ou perte de sensation douloureuse
- mal de tête
- étourdissements
- sensation de grande fatigue
- spasmes musculaires et courbatures
- douleurs articulaires
- douleur dans les bras ou les jambes
- mal de dos
- gonflement
- fièvre
- urticaire
- perte de cheveux
- sang dans l'urine

LAZCLUZE peut entraîner des résultats d'examens sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé vous fera faire des examens sanguins durant votre traitement et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Thromboembolie veineuse (caillot sanguin dans les veines, en particulier dans les poumons ou les jambes) : douleur intense dans la poitrine, essoufflement, respiration rapide, douleur à la jambe et gonflement des bras ou des jambes. Peut être mortelle.		✓	
Problèmes de peau et d'ongles : éruption cutanée (y compris de l'acné), peau sèche, démangeaisons, douleur et rougeur, infection des ongles (ampoules rouges, chaudes et douloureuses et remplies de pus autour de l'ongle, avec gonflement. Ongles décollés et d'une couleur ou de forme anormale), paumes des mains ou plantes des pieds qui sont		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
rouges, enflées et douloureuses.			
Fréquent			
Problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire, pneumonie) : essoufflement grave ou s'aggravant subitement, fatigue parfois accompagnée de toux ou de fièvre, respiration douloureuse. Peuvent être mortels.			✓
Problèmes aux yeux : rougeur à l'œil, douleur à l'œil, problèmes de vision ou sensibilité à la lumière, sécheresse de l'œil, vision trouble, croissance des cils.		✓	
Problèmes cardiaques (dysfonctionnement du ventricule gauche, cardiomyopathie et insuffisance cardiaque congestive) : fatigue accompagnée de chevilles enflées et d'essoufflement surtout en position allongée			✓
Stomatite (inflammation de la bouche et des lèvres) : ulcères, régions rouges et enflammées sur les lèvres ou à l'intérieur de la bouche	✓		
Diarrhée : selles molles qui vont et viennent, au moins 3 selles liquides par jour	✓		
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conversation :

Conservez entre 15 et 30 °C. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence à la dernière journée du mois.

Pour en savoir plus sur LAZCLUZE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (innovativemedicine.inj.com/canada) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson,

Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : mars 2025

Marques de commerce utilisées sous licence.